· 论著 ·

卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性研究

郑博月[1]，付积艺[1]，吴佳霏[1]，王珺[2]，李慧[1，3*]

1.610056 四川省成都市，电子科技大学医学院
2.610056 四川省成都市，成都市第二人民医院血液科
3.610056 四川省成都市，四川省医学科学院·四川省人民医院 电子科技大学附属医院血液科
*通信作者：李慧，主任医师；E-mail：lihui606606@163.com

【摘要】 **背景** 卡非佐米自 2022 年在我国上市以来，在复发难治性多发性骨髓瘤（RRMM）人群中广泛应用，但目前该药在我国多发性骨髓瘤（MM）人群中的临床有效性及安全性研究不足。**目的** 探讨卡非佐米治疗 MM 的临床疗效与安全性。**方法** 纳入 2022 年 3 月—2023 年 9 月四川省人民医院接受至少 2 个疗程卡非佐米治疗的 53 例 MM 患者为研究对象，收集患者的基线资料，所有患者均采用以卡非佐米为基础的方案进行治疗，以研究对象首次使用卡非佐米的时间为随访起点，以死亡、疾病复发或随访结束为随访终点，通过门诊、住院复查或使用电话对患者进行随访，每 2 月随访 1 次，并记录严格意义的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）以及发生不良反应患者例数，计算总缓解率（ORR）、≥ VGPR 率、最佳 ORR 和最佳≥ VGPR 率，评估临床疗效；根据患者的治疗线数、髓外病变、Durie-Salmon（DS）分期、国际分期系统（ISS）、肾功能、心血管疾病进行亚组间疗效分析；采用 Kaplan-Meier 法绘制患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）生存曲线进行生存分析，生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。**结果** 治疗 2 个疗程后，53 例患者中 PR 为 17 例（32.1%），VGPR 为 11 例（20.8%），CR 为 4 例（7.5%），sCR 为 8 例（15.1%），ORR 为 75.5%（40/53）。总体疗效评估显示，最佳 ORR 为 84.9%（45/53），最佳≥ VGPR 率为 71.7%（38/53）。一线用药组、首次复发用药组与三线及以上用药组总体临床疗效比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；三组患者 PFS 生存曲线比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；三组患者 OS 生存曲线比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；mSMART 标危组与高危组、DS 分期Ⅰ ~ Ⅲ组、ISS 分期Ⅰ ~ Ⅲ组、有髓外病变组与无髓外病变组、有心血管疾病组与无心血管疾病组、肾功能正常组与异常组之间临床疗效、PFS、OS 生存曲线比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。53 例患者中感染患者 8（15.1%）例，血压升高、心率失常、心衰加重等不良反应患者 7（1.2%）例，恶心、呕吐等胃肠道不良反应患者 3（5.7%）例，肝功能损害患者 1（1.9%）例，肾功能损害患者 1（1.9%）例。不良反应发生率为 37.7%（20/53）。**结论** 以卡非佐米为基础的化疗方案疗效及安全性良好，可作为多发性骨髓瘤患者治疗的优选方案。

【关键词】 多发性骨髓瘤；卡非佐米；临床疗效；不良反应
【中图分类号】 R 733.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0477

Study on the Efficacy and Safety of Carfilzomib in the Treatment of Multiple Myeloma

Zheng Boyue[1]，Fu Jiyi[1]，Wu Jiafei[1]，Wang Jun[2]，Li Hui[1,3]*
1.School of medicine，University of Electronic Science and Technology，610056 Chengdu，China
2.Hematology department，Chengdu Second People's Hospital，610056 Chengdu，China
3.Department of hematology，Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of UESTC，610056 Chengdu，China
**Corresponding Author：LI Hui，Chief physician；E-mail：lihui606606@16.com*

【Abstract】 **Background** Since its introduction in China in 2022，carfilzomib has been widely used in patients with relapsed and refractory multiple myeloma（RRMM），but there is a lack of research on its clinical efficacy and safety in the

基金项目：四川省自然科学基金资助项目（23NSFSC0607）；四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金资助项目（2021LY16）
引用本文：郑博月，付积艺，吴佳霏，等. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0477.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
ZHENG B Y，FU J Y，WU J F，et al. Study on the efficacy and safety of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］

Chinese population with multiple myeloma（MM）. **Objective** To explore the efficacy and safety of carfilzomib in the treatment of MM. **Methods** This study included 53 cases MM patients who received at least two courses of carfilzomib treatment from March 2022 to September 2023 at Sichuan Provincial People's Hospital. Baseline data were collected，and all patients were treated with carfilzomib-based regimens. The starting point for follow-up was the first use of carfilzomib，and the endpoint was death，disease recurrence，or the end of follow-up. Patients were followed up through outpatient visits，hospital re-examinations，or phone calls every two months. The number of patients with stringent complete remission（sCR），complete remission（CR），very good partial remission（VGPR），partial remission（PR） and adverse reactions were recorded. The overall response rate（ORR），≥ VGPR rate，best ORR and best ≥ VGPR rate were calculated to evaluate the clinical efficacy. The efficacy was analyzed in subgroups according to the number of treatment lines，extramedullary disease，Durie-Salmon（DS） staging，international staging system（ISS），renal function，and cardiovascular disease. The survival curves of progression-free survival（PFS） and overall survival（OS） were drawn by Kaplan-Meier method for survival analysis，and the survival curves were compared by Log-rank test. **Results** After 2 courses of treatment，the PR was 17 cases（32.1%），VGPR was 11 cases（20.8%），CR was 4 cases（7.5%），sCR was 8 cases（15.1%），ORR was 75.5%（40/53）. The overall efficacy evaluation showed that the best ORR was 84.9%（45/53） and the best ≥ VGPR rate was 71.7%（38/53）.There was no significant difference in the overall clinical efficacy between the first-line treatment group，the first recurrence treatment group and the third-line and above treatment group（P>0.05）. There was statistically significant difference in PFS survival curve among the three groups（P<0.05）. There was no significant difference in OS survival curve among the three groups（P>0.05）. There were no significant differences in clinical efficacy，PFS and OS survival curves between mSMART standard risk group and high-risk group，DS stage Ⅰ－Ⅲ group，ISS stage Ⅰ－Ⅲ group，extramedullary disease group and non-extramedullary disease group，cardiovascular disease group and non-cardiovascular disease group，normal renal function group and abnormal renal function group（P>0.05）. Among 53 patients，8 cases（15.1%） had infection，7 cases（1.2%） had adverse reactions such as hypertension，arrhythmia and heart failure，3 cases（5.7%） had gastrointestinal adverse reactions such as nausea and vomiting，1 case（1.9%） had liver function damage，and 1 case（1.9%） had renal function damage. The incidence of adverse reactions was 37.7%（20/53）. **Conclusion** Carfilzomib-based chemotherapy regimens have good efficacy and safety profiles and can serve as a preferred treatment option for MM patients.

【Key words】 Multiple myeloma；Carfilzomib；Clinical fficacy；Adverse reactions

多发性骨髓瘤（MM）是一种常见的血液系统恶性肿瘤，发病率约占血液肿瘤的 10%，且逐年上升，我国 MM 发病年龄呈年轻化趋势。患者中位总生存期（Overall Survival，OS）为 5 年，与目前国际上 8~10 年的中位 OS 还有很大差距[1]。多发性骨髓瘤的病程表现为反复复发与缓解，5 年复发率近 70%，复发治疗的缓解率越来越低，缓解持续时间也越来越短[2-3]。蛋白酶体抑制剂是目前临床最常用的 MM 治疗药物，1 线治疗使用率为 86%[4]。其中硼替佐米是美国国立综合癌症网络（NCCN）指南[4]、中国多发性骨髓瘤诊疗指南（2022 年修订）[5]推荐的首选药物，研究证实，MM 患者接受硼替佐米再治疗获得的缓解率很低，而第 2 代蛋白酶体抑制剂卡非佐米，在多个中心的临床试验中均显示出对复发难治性 MM（RRMM）疗效显著[6]。卡非佐米自 2022 年在我国上市以来，在 RRMM 人群中广泛应用，但目前对于该药在我国真实世界 MM 人群中的有效性及安全性缺乏相应数据。本文通过收集以卡非佐米为基础的化疗方案治疗 MM 的临床数据，探究卡非佐米的临床疗效及安全性，旨在为 MM 患者临床治疗方案的选择提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性研究，纳入 2022 年 3 月—2023 年 9 月在四川省人民医院接受卡非佐米治疗的 53 例 MM 患者为研究对象。

1.1.1 纳入及排除标准：纳入标准：（1）根据中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）[5]诊断为 MM，并且接受至少 2 个疗程以上的以卡非佐米为基础的抗肿瘤方案治疗；（2）年龄 18~90 岁；（3）美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分 0~3 分（包括无症状、有轻微症状、无功能限制但丧失工作能力及有一定程度的功能限制的患者）。排除标准：（1）妊娠、准备妊娠或哺乳期女性；（2）合并其他肿瘤；（3）预计生存时间 <1 年；本研究经过四川省人民医院伦理委员会批准［伦审（研）2024 年第 149 号］，所有患者自愿参加并签署知情同意书。

1.1.2 诊断标准：根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》[5]进行 MM 诊断，并根据 Durie-Salmon（DS）分期体系[7]、国际分期系统（ISS）[8]和梅奥多发性骨髓瘤 3.0 危险分层系统（mSMART）进

行疾病分期。DS分期包括Ⅰ~Ⅲ期，Ⅰ期满足以条件:（1）血红蛋白 >100 g/L；（2）血清钙≤ 2.65 mmol/L（11.5 mg/dL）；（3）骨骼X线片骨骼结构正常或独立性骨浆细胞瘤；（4）血清或尿骨髓瘤蛋白产生率低；Ⅱ期为不符合Ⅰ期和Ⅲ期的所有患者；Ⅲ期满足以下条件：（1）血红蛋白 <85 g/L；（2）血清钙 >2.65 mmol/L（11.5 mg/dL）；（3）骨骼检查中溶骨病变大于3处；（4）血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高。ISS包括包括Ⅰ~Ⅲ期，Ⅰ期为β2微球蛋白 <3.5 mg/L和白蛋白≥ 35 g/L；Ⅱ期为不符合Ⅰ期和Ⅲ期的所有患者；Ⅲ期为β2微球蛋白≥ 5.5 mg/L。mSMART包括高危型和标危型：高危型为存在以下高危细胞遗传学异常之一：t（4；16）、t（14；16）、t（14；20）、del（17p）、p53突变、1q扩增、复杂核型（≥ 3个不相关的染色体异常），标危型包括其他所有类型。

肾功能不全定义为肌酐清除率 <40 mL/min，或血清肌酐水平 >117 umol/L。心血管疾病定义为患高血压、糖尿病、冠心病及心力衰竭患者。MM瘤髓外病变（EMD）包括由血行播散导致的骨外软组织肿块（EMD-S）以及浆细胞瘤破坏骨皮质延伸到邻近软组织的骨旁浆细胞瘤（EMD-B），不包括孤立性浆细胞瘤和原发浆细胞白血病（PCL）。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集：通过电子病历系统收集患者的基线资料，包括年龄、性别、治疗线数、髓外病变、DS分期、ISS分期、mSMART分期、基础疾病（包括肾功能异常和心血管疾病）等，通过门诊、住院复查或使用电话对患者进行随访。

1.2.2 用药方案: 采用以卡非佐米基础的方案进行治疗，患者连续2 d/周静脉注射卡非佐米，共注射3周，第3周注射后第2 d进入休息期（共12 d），每28 d为1个治疗周期。第1周期第1~2 d采用20 mg/m^2 卡非佐米静脉给药，若患者可耐受，则在第1周期第8 d将剂量升至27 mg/m，并给予20 mg地塞米松（2次/周）联合静脉注射。纳入患者治疗方案见表1。

表1 患者联合用药方案（例）

Table 1 Combination regimen for patients

联合用药方案	例数
卡非佐米+来那度胺+地塞米松（KRd）	26
卡非佐米+泊马度胺+地塞米松（KPd）	14
卡非佐米+环磷酰胺+地塞米松（KCd）	3
达雷妥尤单抗+卡非佐米+地塞米松（DKd）	3
卡非佐米+地塞米松（Kd）	3
卡非佐米+地塞米松+顺铂+多柔比星脂质体+依托泊苷+环磷酰胺（Kd-PACE）	2
卡非佐米+苯达莫司汀+地塞米松（KBd）	1
达雷妥尤单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松（DKRd）	1

1.2.3 患者随访：通过门诊、住院复查对患者进行随访，在当地医院治疗评估的患者使用电话对患者进行随访，每2月1次，以观察对象首次使用以卡非佐米为基础的治疗方案的时间为随访起点，以死亡、疾病复发或随访结束为随访终点，并监测有无血液系统、消化系统、神经系统不良反应。随访截至2024年1月20日，中位随访时间为8（7.6~9.8）个月。

1.2.4 临床疗效评估：血液学疗效评估按《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022年修订）》[5]的疗效标准进行评估，记录严格意义的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）患者例数以及患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。计算总缓解率（ORR）、≥ VGPR率、最佳ORR和最佳≥ VGPR率，ORR为2个疗程后患者sCR率、CR率、VGPR率、PR率的总和；≥ VGPR率为2个疗程后患者sCR率、CR率、VGPR率的总和；最佳ORR及最佳≥ VGPR率是指随访截止前患者达到的最优疗效状态；PFS指患者开始使用卡非佐米到疾病复发或随访结束；OS是指开始使用卡非佐米到死亡或随访结束。

1.2.5 不良反应评估：参照美国国家癌症研究所（NCI）常见不良反应术语评定标准5.0版（CTCAE V5.0）[9]，记录呼吸系统、消化系统、循环系统、泌尿系统的不良反应发生例数，并计算不良反应发生率。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量数据采用（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间的比较采用方差分析，不符合正态分布计量数据采用 M（P_{25}，P_{75}）表示，多组间的比较采用秩和检验；计数资料以构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制不同治疗线数患者、髓外病变、mSMART分期患者生存曲线，生存曲线的比较采用Log-rank检验。以 P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

53例患者中，男性23例（4.4%），女性30例（56.6%）；中位年龄为66（20，79）岁；14例（26.4%）患者一线使用卡非佐米，20例（37.7%）患者首次复发后使用，14例（26.4%）患者作为三线及以上用药，5例（9.4%）患者因其他药物不良反应更换为卡非佐米治疗。截止2023年12月，50例（94.3%）患者存活，3例（5.7%）患者死亡；不同治疗线数、髓外病变、DS分期、ISS分期、mSMART以及基础疾病患者的年龄、性别比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表2、3。

2.2 整体临床疗效评估

表 2　不同治疗线数、髓外病变、分期及基础疾病患者的性别比较（例）
Table 2　Comparison of sex of patients with different treatment lines，extramedullary disease，stage and basic diseases

分组	例数	性别（男 / 女）	χ^2 值	P 值
治疗线数			1.385	0.709
一线用药	14	6/8		
首次复发用药	20	7/13		
三线及以上用药	14	6/8		
髓外病变			0.050	0.823
有	17	7/10		
无	36	16/20		
DS 分期			0.618	0.734
Ⅰ期	11	5/6		
Ⅱ期	10	5/5		
Ⅲ期	32	13/19		
ISS 分期			0.686	0.101
Ⅰ期	14	10/4		
Ⅱ期	11	2/9		
Ⅲ期	28	11/17		
mSMART			0.325	0.561
标危型	23	11/12		
高危型	30	12/18		
肾功能			0.091	0.763
正常	15	7/8		
异常	38	16/22		
心血管疾病			0.484	0.487
有	18	9/9		
无	35	14/21		

注：DS=Durie-Salmon，ISS= 国际分期系统，mSMART= 梅奥多发性骨髓瘤危险分层系统。

表 3　不同治疗线数、髓外病变、分期及基础疾病患者的年龄比较
Table 3　Comparison age of patients with different treatment lines，extramedullary disease，stage and basic diseases

分组	例数	年龄	F（Z）值	P 值
治疗线数（$\bar{x} \pm s$，岁）			0.37a	0.105
一线用药	14	56.9 ± 14.3		
首次复发用药	20	6.8 ± 8.2		
三线及以上用药	14	64.7 ± 9.4		
髓外病变［M（P_{25}，P_{75}），岁］			−1.41	0.158
有	17	66.0（59.0，71.2）		
无	36	60.0（55.0，69.002）		
DS 分期［M（P_{25}，P_{75}），岁］			5.68	0.058
Ⅰ期	11	69.0（6.0，76.0）		
Ⅱ期	10	57.0（5.6，6.2）		
Ⅲ期	32	65.0（58.0，70.0）		
ISS 分期［M（P_{25}，P_{75}），岁］			1.21	0.545
Ⅰ期	14	67.0（56.0，70.0）		
Ⅱ期	11	68.0（60.0，75.5）		
Ⅲ期	28	6.5（57.8，68.2）		
mSMART［M（P_{25}，P_{75}），岁］			0.96	0.337
标危型	23	69.0（61.0，71.0）		
高危型	30	60.5（57.，69.8）		
肾功能不全［M（P_{25}，P_{75}），岁］			0.38	0.707
无	38	60.0（58.0，69.0）		
有	15	66.0（57.5，70.0）		
心血管疾病［M（P_{25}，P_{75}），岁］			1.61	0.108
无	35	59.5（55.5，67.8）		
有	18	66.0（60.0，70.5）		

注：[a] 为 F 值，余检验统计量为 Z 值。

治疗 2 个疗程后，53 例患者中 PR 为 17 例（32.1%），VGPR 为 11 例（20.8%），CR 为 4 例（7.5%），sCR 为 8 例（15.1%），ORR 为 75.5%（40/53）。总体疗效评估显示，最佳 ORR 为 84.9%（45/53），最佳≥ VGPR 率为 71.7%（38/53）。中位随访时间为 8.0（7.6~9.8）个月，中位 PFS 为 12.0（10.0~13.9）个月，中位 OS 为 11.3（11.0~17.6）个月。

2.3　不同治疗线数患者临床疗效比较

一线用药组、首次复发用药组与三线及以上用药组总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥ VGPR 率：χ^2=0.341，P=0.483；ORR：χ^2=1.088，P=0.580），见表 3；三组患者 PFS 生存曲线比较，差异有统计学意义（χ^2=5.979，P=0.015）；三组患者 OS 生存曲线比较，差异无统计学意义（χ^2=0.455，P=0293），见图 1。

2.4　有髓外病变与无髓外病变患者临床疗效比较

有髓外病变组与无髓外病变组总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥ VGPR 率：χ^2=0.050，P=0.823；ORR：χ^2=0.640，P=0.424），见表 4；两组间 PFS、OS 生存曲线比较，差异均无统计学意义（PFS：χ^2=0.039，P=0.843；OS：χ^2=0.002，P=0.964），见图 2。

2.5　mSMART 高危型与标危型患者临床疗效比较

在 53 例患者中，mSMART 标危型共 12 例，高危型 41 例，其中 1q 扩增 27（65.9%）例，p53 突变共 3（7.3%）例，复杂核型 3（7.3%）例，del（17p）1（2.4%）例，双打击患者共 7（17.1%）例；两组间总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥ VGPR 率：χ^2=0.863，P=0.353；ORR：χ^2=052，P=0.820），见表 5；两组间 PFS 和 OS 生存曲线比较，差异均无统计学意义（PFS：χ^2=1.967，P=0.161；OS：χ^2=1.16，P=0.281），见图 3。

2.6　不同 DS 分期患者临床疗效分析

DS I、II、III 期患者总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥ VGPR 率：χ^2=1.187，P=0.552；ORR：χ^2=0.405，P=0.817），见表 6。三组患者的 PFS 及 OS 生存曲线比较，差异均无统计学意义（PFS：χ^2=1.585，P=0.45；OS：χ^2=0.807，P=0.668），见图 4。

2.7　不同 ISS 分期患者临床疗效比较

ISS Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者的总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥VGPR率：χ^2=0.460，P=0.793；ORR：χ^2=2.366，P=0.306），见表7。三组患者的PFS及OS生存曲线比较，差异均无统计学意义（PFS：χ^2=1.441，P=0.486；OS：χ^2=3.322，P=0.190），见图5。

2.8 有心血管疾病组与无心血管疾病组临床疗效比较

有心血管疾病组与无心血管疾病组总体临床疗效比较，差异无有统计学意义（≥VGPR率：χ^2=0.225，P=0.635；ORR：χ^2=0.078，P=0.780），见表8。两组PFS及OS生存曲线比较，差异无统计学意义（PFS：χ^2=0.402，P=0.526；OS：χ^2=3.322，P=0.190），见图6。

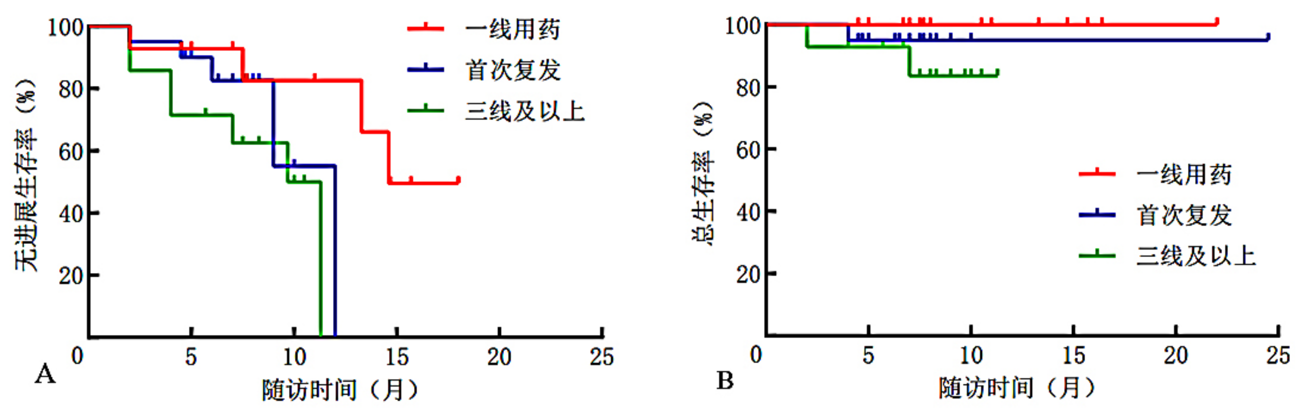
2.9 肾功能正常组与异常组临床疗效比较

肾功能正常组与异常组总体临床疗效比较，差异无统计学意义（≥VGPR率：χ^2=0.098，P=0.754；ORR：χ^2=2.705，P=0.100），见表9。两组患者的PFS及OS生存曲线比较，差异均无统计学意义（PFS：

表3 不同治疗线数患者临床疗效

Table 3 Clinical efficacy of different treatment lines

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥VGPR率［%（*n/n*）］	ORR［%（*n/n*）］
一线用药	14	5（35.7）	3（21.4）	2（14.3）	2（14.3）	50.0（7/14）	85.7（12/14）
首次复发用药	20	4（20.0）	5（25.0）	1（5.0）	6（30.0）	60.0（12/20）	80.0（16/20）
三线及以上用药	14	4（28.6）	3（21.4）	1（7.1）	0（0.0）	28.6（4/14）	57.1（8/14）



注：A为一线用药、首次复发用药、三线及以上用药患者PFS生存曲线；B为一线用药、首次复发用药、三线及以上用药患者OS生存曲线。

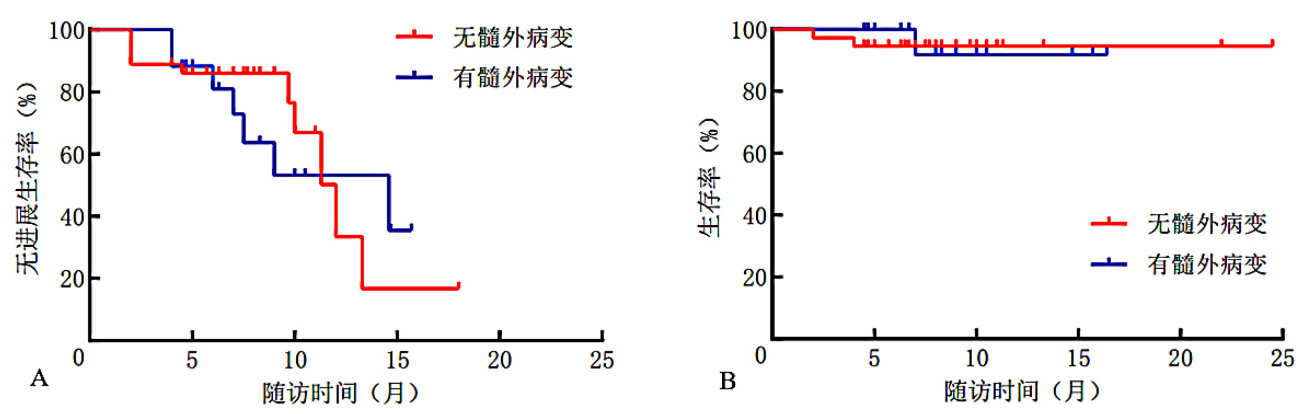
图1 一线用药、首次复发用药、三线及以上用药患者生存曲线

Figure 1 Survival curve of patients with first-line treatment，first-time relapse treatment and third-line and above drugs

表4 有髓外病变与无髓外病变患者临床疗效

Table 4 Clinical efficacy of patients with and without extramedullary disease

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥VGPR率［%（*n/n*）］	ORR［%（*n/n*）］
无髓外病变	36	12（0.3）	9（25.0）	1（0.8）	5（1.9）	41.7（15/36）	75.0（27/36）
有髓外病变	17	5（29.4）	2（11.8）	3（17.6）	3（17.6）	47.1（8/17）	76.4（13/17）



注：A为有髓外病变与无髓外病变组PFS生存曲线；B为有髓外病变与无髓外病变组OS生存曲线。

图2 有髓外病变与无髓外病变患者生存曲线

Figure 2 Survival curve in patients with and without extramedullary lesions

χ^2=0.153，P=0.696；PFS：χ^2=1.150，P=0.283），见图7。

2.10　不良反应评估

53例患者中，8（15.1%）例患者出现感染症状，其中肺部感染6（11.3%）例，消化道感染2（3.8%）例；血压升高、心率失常、心衰加重等不良反应患者共7（1.2%）例；恶心、呕吐等胃肠道不良反应3（5.7%）例，肝功能损害1（1.9%）例，肾功能损害1（1.9%）例。不良反应发生率为37.7%（20/53）。治疗相关死亡0例，周围神经病变0例，输注反应及肿瘤溶解综合征0例。

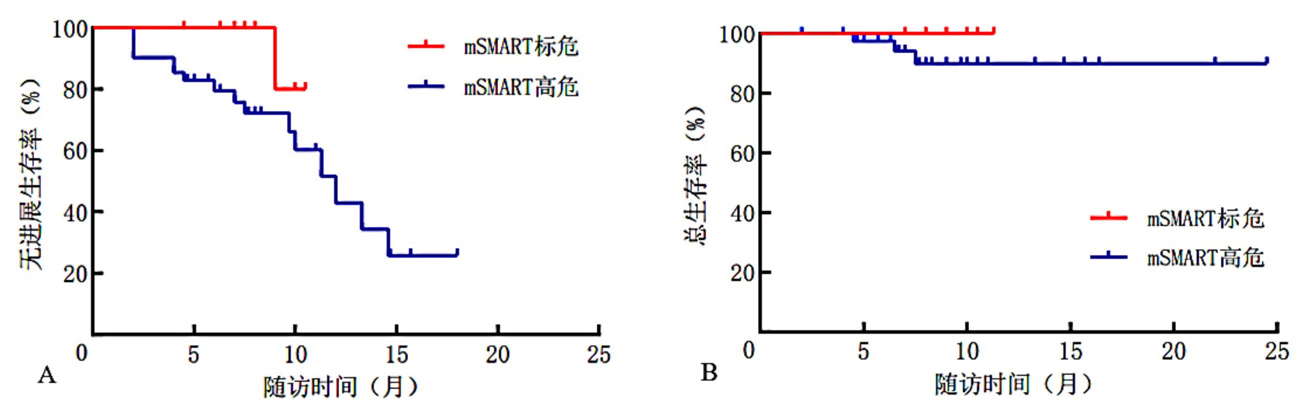
3　讨论

MM是血液系统常见的恶性肿瘤，其发病率在全球范围内逐年上升，目前病因与机制尚未充分阐明。近十年来MM的治疗取得了巨大的飞跃，患者的OS及PFS不断延长，但MM是一种不可治愈的疾病[10]。蛋白酶

表5　mSMART高危型与标危型患者临床疗效

Table 5　Clinical efficacy of high risk and standard riskof mSMART types

mSMART分期	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥VGPR率［%（n/n）］	ORR［%（n/n）］
标危型	12	0（0.0）	3（25.0）	1（8.3）	6（50.0）	83.3（10/12）	83.3（10/12）
高危型	41	17（41.5）	8（19.5）	3（7.3）	2（4.9）	31.7（13/41）	73.2（30/41）



注：A为mSMART高危型与标危型患者PFS生存曲线，B为mSMART高危型与标危型患者OS生存曲线。

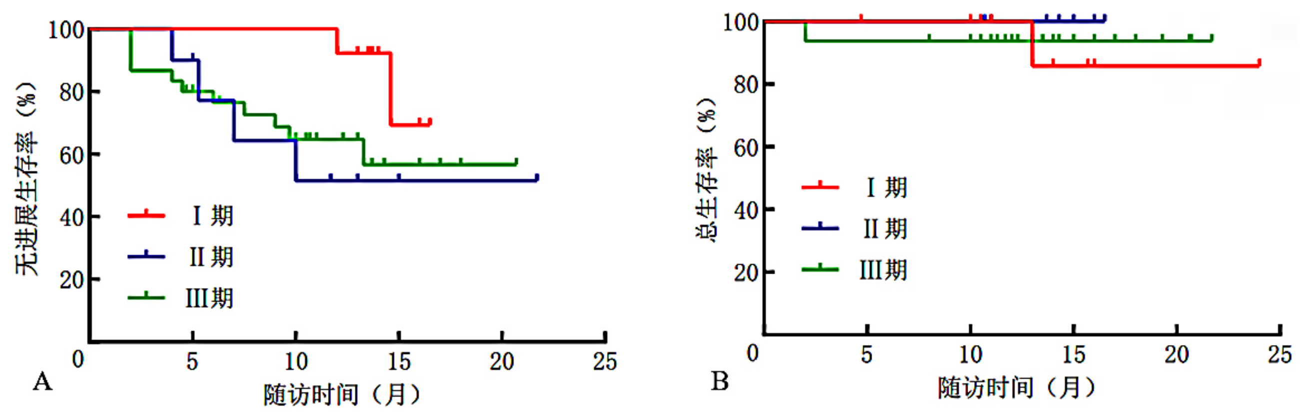
图3　mSMART高危型与mAMART标危型患者生存曲线

Figure 3　Survival curves for patients with high risk and standard risk of mSMART types

表6　DS I~III期患者临床疗效

Table 6　Clinical efficacy of patients with DS stage I–III

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥VGPR率［%（n/n）］	ORR［%（n/n）］
I期	11	3（27.3）	2（18.2）	1（9.1）	3（27.3）	54.5（6/11）	81.8（9/11）
II期	10	2（20.0）	4（40.0）	1（10.0）	0（0.0）	50.0（5/10）	70.0（7/10）
III期	32	12（37.5）	5（15.6）	2（6.3）	5（15.6）	37.5（12/32）	75.0（24/32）



注：A为DS I~III期患者PFS生存曲线，B为DS I~III期患者OS生存曲线。

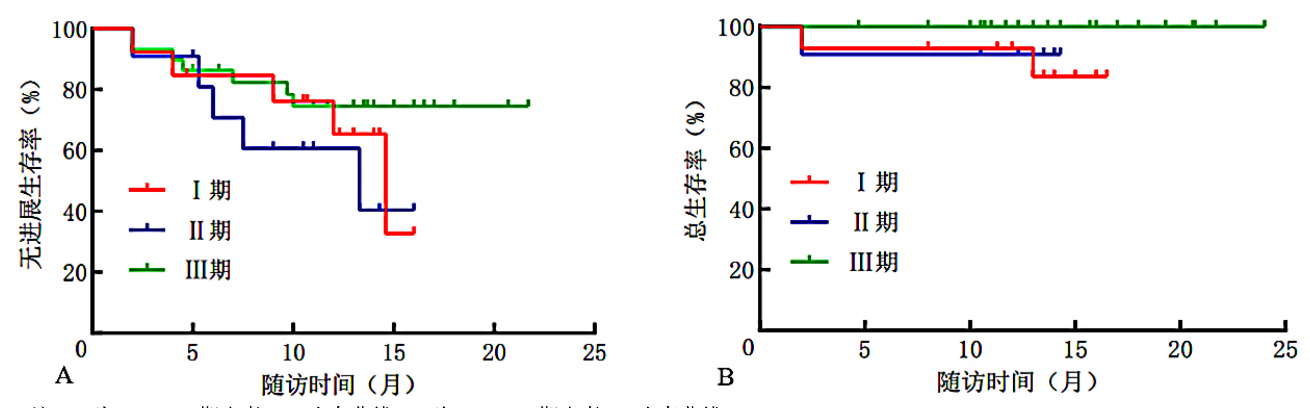
图4　DS I、II、III期患者的生存曲线

Figure 4　Survival curves of patients with DS stage I–III

表 7 ISS I~III 期患者临床疗效

Table 7 Clinical efficacy among patients with different ISS stage I–III

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥ VGPR 率［%（n/n）］	ORR［%（n/n）］
I 期	14	4（28.6）	1（7.1）	1（7.1）	3（21.4）	35.7（5/14）	64.2（9/14）
II 期	11	5（45.5）	2（18.2）	0（0.0）	3（27.3）	45.5（5/11）	90.9（10/11）
III 期	28	8（28.6）	8（28.6）	3（10.7）	2（7.1）	46.4（13/28）	75.0（21/28）



注：A 为 ISS I~III 期患者 PFS 生存曲线，B 为 ISS I~III 期患者 OS 生存曲线。

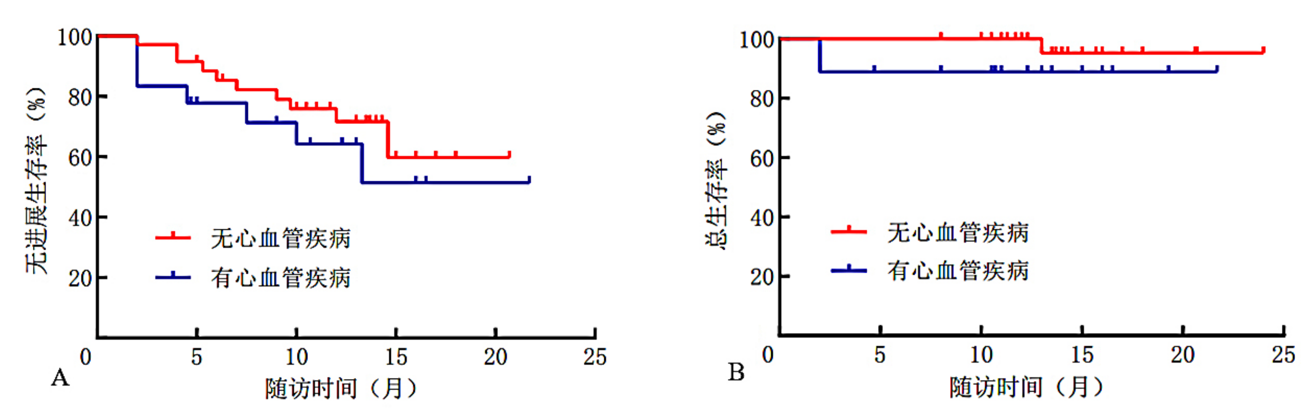
图 5 ISS I~III 期患者的生存曲线

Figure 5 Survival curves of patients with ISS I–III stage

表 8 有心血管疾病组与无心血管疾病组临床疗效

Table 8 Clinical efficacy analysis between patients with and without cardiovascular disease

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥ VGPR 率［%（n/n）］	ORR［%（n/n）］
无心血管疾病	35	10（28.6）	10（28.6）	2（5.7）	5（14.3）	48.6（17/35）	77.1（27/35）
有心血管疾病	18	7（38.9）	1（5.6）	2（11.1）	3（16.7）	27.8（5/18）	66.6（12/18）



注：A 为有心血管疾病患者与无心血管疾病患者 PFS 生存曲线，B 为有心血管疾病患者与无心血管疾病患者 OS 生存曲线。

图 6 有心血管疾病患者与无心血管疾病患者生存曲线

Figure 6 Survival curves for patients with and without cardiovascular disease

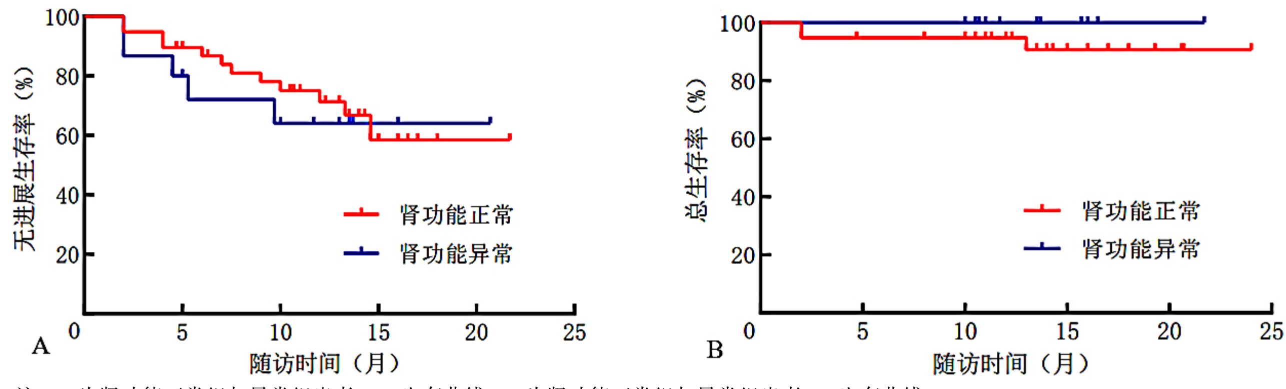
体抑制剂（PI）是世界范围内 MM 治疗的基石，卡非佐米是第二代 PI，表现出对蛋白酶体的高选择性，从而具备更强的抗肿瘤作用及更小的不良反应发生率[11]。卡非佐米自 2012 年获得美国 FDA 批准用于治疗 RRMM 以来，已在国际上积累了超过 10 年的真实世界研究数据，这些数据表明，卡非佐米在 MM 患者中的疗效显著。尽管卡非佐米在国外已有丰富的临床应用经验，但在中国的真实世界研究数据仍然缺乏。因此，本文旨在分析真实世界中卡非佐米治疗 MM 的疗效和安全性，逐步积累中国的真实世界数据，为 MM 患者治疗方案的选择提供更多依据。

在本研究中，使用以卡非佐米为基础的联合抗肿瘤方案，结果显示最佳 ORR 为 84.9%，最佳≥ VGPR 率为 71.7%。对比卡非佐米国外的真实世界数据，疗效略差。一项意大利的多中心回顾性研究纳入了 600 例使用 KRd 方案治疗的 MM 患者，结果显示 ORR 达到

表 9 肾功能正常组与肾功能异常组临床疗效

Table 9 Clinical efficacy analysis between the normal renal function group and the abnormal renal function group

组别	例数	PR［例（%）］	VGPR［例（%）］	CR［例（%）］	sCR［例（%）］	≥VGPR 率［%（n/n）］	ORR［%（n/n）］
肾功能正常组	38	14（35.8）	7（18.4）	3（7.9）	7（18.4）	44.7（17/38）	81.6（31/38）
肾功能异常组	15	3（20.0）	4（26.7）	1（6.7）	1（66.7）	40.0（6/15）	60%（9/15）



注：A 为肾功能正常组与异常组患者 PFS 生存曲线，B 为肾功能正常组与异常组患者 OS 生存曲线。

图 7 肾功能正常组与异常组患者生存曲线

Figure 7 Survival curves for patients with and without renal dysfunction

79.9%[12]；而美国的一项纳入了 389 例新诊断的 MM 患者的单中心回顾性研究发现，使用 KRd 方案治疗后，ORR 高达 93.1%[13]。这种差异可能与国外研究中纳入的新诊断 MM 患者占比更高有关。与 ASPIRE 研究[14]（使用 KRd 方案，ORR 为 87.1%，≥VGPR 率为 70%）、ENDEAVOR 研究[15]（总体 ORR 为 77%）和 IKEMA 研究[16]（使用 Isa-Kd 方案，ORR 为 88%，≥VGPR 率为 80%）结果相比，本研究的 ORR、≥VGPR 率均偏低。考虑在真实世界中，许多患者一般情况差、基础病多，用药受到耐受程度、经济条件的限制，无法规律用药，故疗效较临床研究略差。本研究显示患者中位 PFS 为 12.0 个月，低于 ASPIRE 研究[14]（使用 KRd 方案，中位 PFS 为 20.6 个月）、CANDOR 研究[17]（使用 Kd 方案，中位 PFS 为 15.8 个月）、IKEMA 研究[16]（使用 Kd 方案，中位 PFS 为 19.1 个月）、ENDEAVOR 研究[15]（使用 Kd 方案，中位 PFS 为 18.7 个月）结果。考虑为以下原因所致：（1）随访时间较短，本研究中位随访时间为 8.0 个月，与他人相比大大缩短。（2）mSMART 高危患者及合并髓外病变患者占比高，本研究纳入的患者中，mSMART 高危患者占 56.6%，合并髓外病变患者占 32.1%，mSMART 高危及髓外浸润预示着高进展风险、较差的药物反应率和更短的生存期。

本研究显示一线使用、首次复发使用及三线及以上复发使用卡非佐米，三组患者的疗效无显著差异，但 PFS 生存分析曲线具有统计学意义，提示尽早使用卡非佐米可以更有效的延缓疾病进展，这与现有的研究数据相符合。在 FORTE 研究[18]中，使用 KRd 对 NDMM 患者进行治疗，结果显示 4 年 PFS 率为 71%，与 ASPIRE 研究[14]和 ENDEAVOR 研究[15]相比，PFS 显著延长，提示随着 MM 患者疾病耐药性升高和肿瘤负荷加重，卡非佐米联合治疗方案疗效下降，对于初诊和一线复发效果较好。

大多数 MM 患者的浆细胞增殖局限于骨髓，少数患者会发生骨髓外增殖（EMD），即软组织浆细胞瘤。合并 EMD 的发病机制目前尚不明确，通常与高危细胞遗传学异常相关，肿瘤负荷普遍较高，预后普遍较差[19]。在本研究中，以卡非佐米为基础的化疗方案对髓外病变患者具有良好的疗效，ORR 为 76.4%，涉及皮肤、肌肉、淋巴结、中枢神经系统受累，提示卡非佐米对涉及各器官的髓外病变都显示出一定的临床疗效，并且生存分析结果显示合有 EMD 与无 EMD 患者之间疗效、PFS 曲线、OS 曲线均无统计学差异，提示卡非佐米可克服髓外病变这一高危因素，展示出其在 MM 治疗中的的广泛适用性。

mSMART 分期系统在 MM 的诊断和预后评估中具有重要价值，强调了细胞遗传学特在在 MM 预后中的重要性，本研究结果显示卡非佐米对 mSMART 高危与 mSMART 标危患者的疗效不具有统计学差异，两组间具有相同的 PFS 及 OS 获益，提示卡非佐米可克服部分的细胞遗传学高危因素，改善合并细胞遗传学高危因素患者的预后。此外，本研究对于具有不同基线特征的患者进行了亚组分析，结果显示卡非佐米可克服 DS 分期、ISS 分期靠后、伴发肾功能不全及合并心血管疾病等不良预后因素，均不影响上述患者的疗效及 PFS、OS 获益。

本研究存在以下不足：本研究纳入患者数量较少，各治疗组人数参差不齐，入组时治疗线数不同、随访时间不足，可能对预后分析存在一定影响。后续可对上述

患者进一步随访，以期探讨 MM 患者最佳治疗方案。综上所述，通过本研究真实世界的临床数据分析，卡非佐米在 MM 患者中疗效佳，可作为初诊患者一线使用，也可改善 RRMM 患者的临床预后。对髓外受累及 mSMART 高危的患者也具有较好的疗效，可改善 MM 患者的临床预后，延长患者的生存时间。且对年轻及年老患者，安全性及耐受性均良好，不良反应可控。

作者贡献：郑博月、付积艺、吴佳霏、王珺负责数据收集；郑博月、付积艺负责数据分析；郑博月负责论文撰写；付积艺、吴佳霏、王珺负责患者随访；李慧负责研究课题的提出，文章的审查和修订，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LIU J M，LIU W P，MI L，et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China，2006-2016：an analysis of the global burden of disease study 2016［J］. J Hematol Oncol，2019，12（1）：136. DOI：10.1186/s13045-019-0807-5.

[2] HAJEK R. Strategies for the treatment of multiple myeloma in 2013：moving toward the cure［Internet］. Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress. InTech，2013. Available from：http://dx.doi.org/10.5772/55366

[3] PAIVA B，VAN DONGEN J J M，ORFAO A. New criteria for response assessment：role of minimal residual disease in multiple myeloma［J］. Blood，2015，125（20）：3059-3068. DOI：10.1182/blood-2014-11-568907.

[4] KUMAR S K，CALLANDER N S，ALSINA M，et al. Multiple myeloma，version 3.2017，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. J Natl Compr Canc Netw，2017，15（2）：230-269. DOI：10.6004/jnccn.2017.00.

[5] 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会血液学分会，黄晓军. 中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）［J］. 中华内科杂 志，2022，61（5）：480-487. DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.

[6] SIEGEL D S，DIMOPOULOS M A，LUDWIG H，et al. Improvement in overall survival with carfilzomib，lenalidomide，and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma［J］. J Clin Oncol，2018，36（8）：728-734. DOI：10.1200/JCO.2017.76.50.

[7] DURIE B G，SALMON S E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features，response to treatment，and survival［J］. Cancer，1975，36（3）：842-854. DOI：10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.

[8] PALUMBO A，AVET-LOISEAU H，OLIVA S，et al. Revised international staging system for multiple myeloma：a report from international myeloma working group［J］. J Clin Oncol，2015，33（26）：2863-2869. DOI：10.1200/JCO.2015.61.2267.

[9] BAZARBACHI A H，AL HAMED R，MALARD F，et al. Relapsed refractory multiple myeloma：a comprehensive overview［J］. Leukemia，2019，33（10）：2343-2357. DOI：10.1038/s41375-019-0561-2.

[10] FREITES-MARTINEZ A，SANTANA N，ARIAS-SANTIAGO S，et al. Using the common terminology criteria for adverse events（CTCAE - version 5.0）to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies［J］. Actas Dermosifiliogr，2021，112（1）：90-92. DOI：10.1016/j.ad.2019.05.009.

[11] THIBAUDEAU T A，SMITH D M. A practical review of proteasome pharmacology［J］. Pharmacol Rev，2019，71（2）：170-197. DOI：10.1124/pr.117.015370.

[12] MARTINO E A，CONTICELLO C，ZAMAGNI E，et al. Carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone（KRd）as salvage therapy for multiple myeloma patients：Italian，multicenter，retrospective clinical experience with 600 cases outside of controlled clinical trials［J］. Hematol Oncol，2022，40（5）：1009-1019. DOI：10.1002/hon.3035.

[13] TAN C R，DERKACH A，NEMIROVSKY D，et al. Bortezomib，lenalidomide and dexamethasone（VRd）vs carfilzomib，lenalidomide and dexamethasone（KRd）as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma［J］. Res Sq，2023：rs..rs-258305. DOI：10.21203/rs..rs-2583053/v1.

[14] KEITH STEWART A，VINCENT RAJKUMAR S，DIMOPOULOS M A，et al. Carfilzomib，lenalidomide，and dexamethasone for relapsed multiple myeloma［J］. N Engl J Med，2015，372（2）：142-152. DOI：10.1056/NEJMoa1411321.

[15] DIMOPOULOS M A，MOREAU P，PALUMBO A，et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma（ENDEAVOR）：a randomised，phase，open-label，multicentre study［J］. Lancet Oncol，2016，17（1）：27-38. DOI：10.1016/S1470-2045（15）00464-7.

[16] KIM K，MIN C K，KOH Y，et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma：IKEMA subgroup analysis［J］. Int J Hematol，2022，116（4）：553-56. DOI：10.1007/s12185-022-03378-w.

[17] DIMOPOULOS M，QUACH H，MATEOS M V，et al. Carfilzomib，dexamethasone，and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma（CANDOR）：results from a randomised，multicentre，open-label，phase 3 study［J］. Lancet，2020，396（10245）：186-197. DOI：10.1016/S0140-6736（20）30734-0.

[18] MINA R，MUSTO P，ROTA-SCALABRINI D，et al. Carfilzomib induction，consolidation，and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma：pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised，phase 2 FORTE trial［J］. Lancet Oncol，2023，24（1）：64-76. DOI：10.1016/S1470-2045(22)00693-3.

[19] BLADÉ J，BEKSAC M，CAERS J，et al. Extramedullary disease in multiple myeloma：a systematic literature review［J］. Blood Cancer J，2022，12（3）：45. DOI：10.1038/s41408-022-00643-3.

（收稿日期：2024-08-29；修回日期：2024-10-18）

（本文编辑：李卫霞）